

il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023



– RASSEGNE

Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare

Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica

– EDITORIALI

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

La medicina cardiometabolica nell'obesità

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

– JOURNAL CLUB

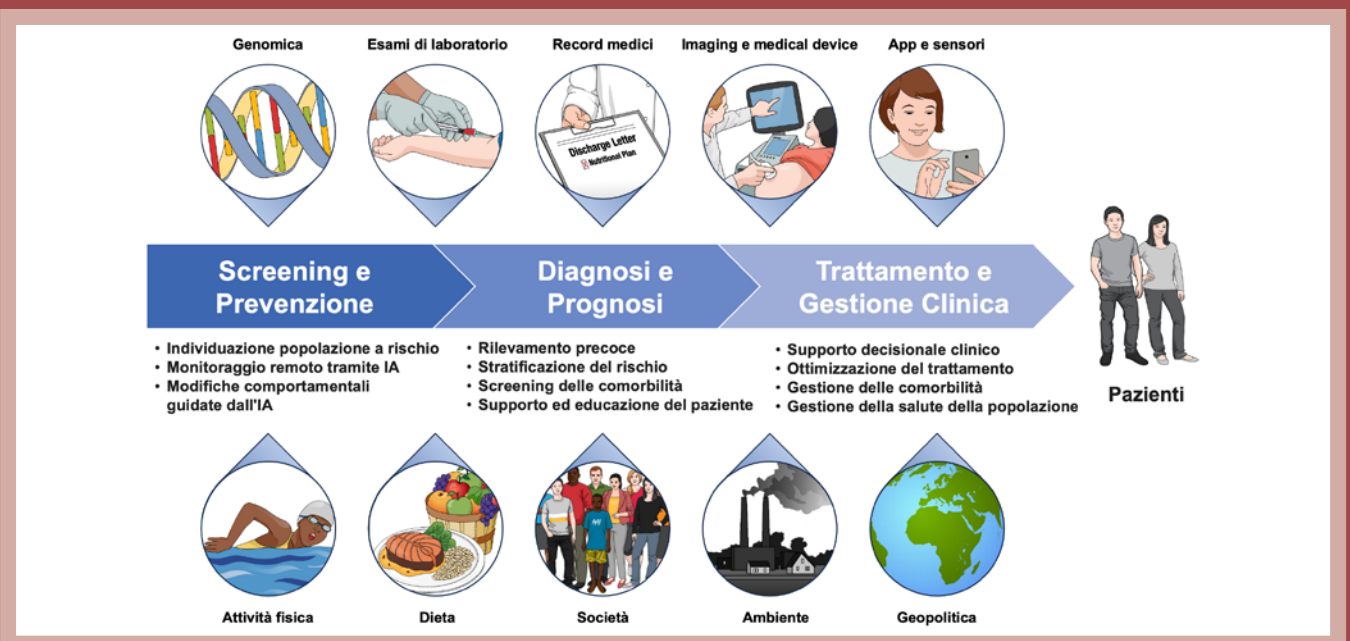
– MEDICINA TRASLAZIONALE

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

220 **Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare**

Sabrina Scilletta, Maurizio Di Marco, Nicoletta Miano, Agnese Filippello, Stefania Di Mauro, Alessandra Scamporrino, Marco Musmeci, Giuseppe Coppolino, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Giosiana Bosco, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Francesco Purrello e Antonino Di Pino

239 **Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica**

Michelantonio De Fano, Massimo Malara, Carmine G. Fanelli, Geremia B. Bolli e Francesca Porcellati

253 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Laura Sciacca, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Maria Angela Sculli, Veronica Resi

267 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

La medicina cardiometabolica nell'obesità

Dario Tuccinardi, Mikiko Watanabe, Silvia Manfrini

280 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

282 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

286 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

Rossella D'Oria, Isabella Calderoni, Luigi Laviola, Francesco Giorgino

299 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

Ludovico Di Gioia, Irene Caruso, Caterina Sanasi, Carmine Piccolo, Francesco Giorgino, Luigi Laviola

– **LA VITA DELLA SID**

311 **Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Coccaglio (BS), 20-21 ottobre 2023**

Per una nuova Diabetologia in equilibrio fra tecnologia e centralità del paziente

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-378-9

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2304

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Sebastiano Squatrito

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale *Clinical indications on the use of metformin in pregnancy and periconceptual period*

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza
Laura Sciacca¹, Cristina Bianchi², Silvia Burlina³, Gloria Formoso⁴, Elisa Manicardi⁵,
Maria Angela Sculli⁶, Veronica Resi⁷

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania;

²Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale di Cisanello, UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Pisa;

³UOSD Diabetologia Schiavonia/Conselve/Montagnana-UOSD Diabetologia e Dietetica, Padova; ⁴Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara;

⁵UOS Diabetologia, IRCCS-Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia; ⁶UOC Diabetologia ed Endocrinologia, Grande Ospedale Metropolitano-Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria; ⁷SS Diabetologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304c>

ABSTRACT

The aim of this editorial is to give some practical guidance drawn from the evidence-based literature on the use of metformin in pregnancy and in the periconceptual period for different health conditions, such as overweight and obesity, gestational diabetes, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome and in women undergoing assisted reproductive technology. Metformin use in pregnancy is still a controversial topic particularly because it can cross the human placenta. Therefore, caution is needed since many long-term effects on the offspring of mothers treated with metformin during pregnancy are not yet fully known.

KEYWORDS

Metformin, placenta, adverse outcomes, obesity, polycystic ovary syndrome, fertility, hyperglycemia, diabetes.

INTRODUZIONE

L'iperglicemia in gravidanza se non adeguatamente trattata è gravata da un aumentato rischio di esiti avversi materni e fetali/neonatali. L'uso della metformina in gravidanza è ancora un argomento controverso poiché sono ancora relativamente pochi i dati sugli effetti a lungo termine della prole esposta a metformina in utero. Le perplessità sull'uso emergono in quanto la metformina, a differenza dell'insulina, può attraversare la placenta. Infatti, nelle gravidanze esposte alla metformina, i campioni di siero prelevati dal cordone ombelicale, dalla placenta e dai tessuti fetali hanno

concentrazioni di metformina simili ai campioni materni, suggerendo un trasporto attivo della metformina dalla circolazione materna nei tessuti fetali attraverso la placenta (1-2). Nel passaggio madre-feto un ruolo importante è svolto dai trasportatori di cationi organici (OCT) (3-4). La placenta umana esprime diverse isoforme di OCT (OCT₁, OCT₂, OCT₃, MATE₁ e MATE₂) (5). L'espressione placentare di OCT₃ aumenta con l'epoca gestazionale. Pertanto, si ipotizza che alte concentrazioni di metformina possano raggiungere i tessuti fetali solo nella tarda epoca gestazionale (4). Recentemente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha modificato l'indicazione terapeutica (Riassunto delle caratteristiche del prodotto [RCP]) per la metformina cloridrato sia per le compresse a rilascio immediato che per quelle a rilascio prolungato relativamente all'uso in gravidanza e nel periodo periconcezionale. Nella scheda si legge che "se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina" (6-9). Il gruppo di studio "Diabete e gravidanza", composto da esperti coinvolti nella gestione clinica dell'iperglicemia in gravidanza, è stato incaricato dalle due società scientifiche di cui è espressione (AMD e SID) di rivedere i dati pubblicati, elaborare affermazioni e conclusioni e formulare indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza complicata da obesità, diabete gestazionale (GDM), diabete mellito di tipo 2 (DMT₂), sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e nelle donne sottoposte a riproduzione medicalmente assistita (ART). In particolare, è stato valutato l'impatto dell'uso della metformina in gravidanza sugli esiti materni, fetali e neonatali, nonché gli effetti a lungo termine sulla prole. Il lavoro è stato recentemente pubblicato (10) e ad esso si rimanda per un approfondimento rispetto a quanto trattato in questo editoriale.

METFORMINA IN GRAVIDANZA COMPLICATA DA SOVRAPPESO E OBESITÀ

La prevalenza dell'obesità, definita come un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², è aumentata significativamente negli ultimi decenni. Come è noto, le donne con obesità in gravidanza hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze come il diabete gestazionale e/o l'ipertensione e a maggior rischio di taglio cesareo o complicanze materne. Inoltre, i bambini delle donne obese possono avere outcome avversi quali il ricovero in terapia intensiva neonatale e/o la sindrome da distress respiratorio subito dopo la nascita (11-12). La metformina è stata valutata in una serie di studi su donne in gravidanza obese per valutare l'esito della gravidanza e gli outcome sia materni che fetali e neonatali a medio-lungo termine. Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'EMPOWaR, 449 donne stratificate per quartili di BMI (BMI >30-39 vs >40 kg/m²) sono state randomizzate a placebo o metformina (da 500 mg a un massimo di 2500 mg al giorno) dalla 12^a alla 16^a settimana di gestazione fino al parto (13). Per quanto riguarda gli outcome materni, il tasso di GDM non differiva tra i due gruppi: 18% delle donne trattate con metformina rispetto al 24% del gruppo placebo (non significativo). Inoltre, l'incremento ponderale (GWG) medio nelle donne trattate con metformina non differiva dal GWG osservato nelle donne trattate con placebo (14). Il peso alla nascita dei bambini era di 3463 g (± 660) nel gruppo placebo e di 3462 g (± 548) nel gruppo metformina senza alcuna differenza statistica (13). Il follow-up EMPOWaR nei bambini di età media di 5 anni non ha riscontrato differenze in alcun parametro (composizione corporea, pressione arteriosa periferica, velocità dell'onda del polso arterioso ed emodinamica centrale) nei bambini nati da madri trattate in gravidanza con metformina (n=19) vs placebo (n=21) (15). Uno studio recente (Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus, MOP) in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso donne in gravidanza con un BMI >35 kg/m² trattate con metformina, alla dose di 3,0 g/die, o con placebo (n=225 donne in ogni gruppo) dalla 12^a alla 18^a settimana di gestazione fino al parto. L'uso della metformina è stato associato a una riduzione del GWG (4,3 kg rispetto a 6,1 kg nel gruppo placebo; $p < 0,001$) così come dell'incidenza della pre-eclampsia (3,0% vs. 11,3%; odds ratio, 0,24; intervallo di confidenza 95%, da 0,10 a 0,61; $p = 0,001$). L'endpoint principale dello studio era la riduzione del peso alla nascita, non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi (0,05 nel gruppo metformina e 0,17 nel gruppo placebo; $p = 0,66$) (16). Il follow-up dello studio MOP (3,9 \pm 1,0 anni) ha coinvolto 151 bambini (77 esposti a metformina nel periodo prenatale) non mostrando differenze significative nel profilo metabolico e nella composizione corporea rispetto al gruppo placebo. I bambini esposti a metformina avevano una funzione emodinamica centrale (valutata mediante la misurazione della pressione sistolica centrale) migliore rispetto

ai bambini non esposti (17). Una revisione Cochrane del 2018 su 1034 partecipanti riportava come outcome materno di rilievo un GWG leggermente inferiore [differenza media (MD) -2,60 kg, IC 95% da -5,29 a 0,10; n=899 donne], mentre nessuna differenza era stata riscontrata per il rischio di sviluppare diabete gestazionale [Risk Ratio (RR) 0,85, 95% CI da 0,61 a 1,19; 3 studi, 892 donne] (18). Il più recente studio GRoW randomizzato, in doppio cieco ha esaminato l'uso di metformina (fino a una dose massima di 2000 mg/giorno) rispetto al placebo in 500 donne con un BMI ≥ 25 kg/m² alla 10-20^a settimana di gestazione. Le donne che ricevevano metformina erano più propense ad avere un GWG al di sotto delle raccomandazioni, ma il GWG totale non differiva significativamente tra i gruppi. Nello studio GRoW non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella percentuale di neonati con peso alla nascita superiore a 4000 g (40 [16%] neonati esposti a metformina vs 37 [14%] placebo); (aRR 0,97, IC 95% da 0,65 a 1,47; p=0,899) o nati grandi per età gestazionale (LGA) o piccoli per età gestazionale (SGA) (19). Recentemente è stato pubblicato il follow-up dei bambini dello studio GRoW a sei mesi, 18 mesi, tre e cinque anni. Il punteggio z del BMI infantile >85° percentile era simile per i bambini nati da donne che avevano ricevuto metformina rispetto alle donne che avevano ricevuto placebo in tutti i punti temporali misurati e l'effetto del trattamento non differiva nel tempo. Questa coorte di bambini, indipendentemente dal trattamento effettuato dalle madri durante la gravidanza, rimane ad alto rischio di sovrappeso e obesità, con circa la metà dei bambini valutati con un BMI superiore all'85° percentile per età e sesso; una cifra quasi doppia rispetto a quella osservata nella popolazione generale australiana infantile (20). Una revisione recente di Dunne e collaboratori sulla metformina in gravidanza, ha esaminato i diversi risultati degli esiti materni osservati in questi RCT, trovando come possibile spiegazione le diverse caratteristiche delle pazienti esaminate negli studi: diverse etnie rappresentate, diversi quartili di BMI analizzati e dosaggio non uniforme di metformina (21). Le donne molto obese (BMI ≥ 35 Kg/m²) trattate con metformina in gravidanza possono avere un GWG leggermente inferiore. Le donne con obesità in gravidanza rappresentano una popolazione molto eterogenea, e al momento, prove a supporto dell'efficacia di metformina nel migliorare gli esiti materni sono ancora scarse. Le donne con sovrappeso o obesità che ricevono metformina in gravidanza non mostrano differenze nei risultati per quanto riguarda gli outcome infantili. Sfortunatamente, vi è una scarsità di dati di follow-up a lungo termine sui bambini di donne obese esposte a metformina. Inoltre, non sappiamo se l'uso pre-concezionale di metformina a diversi dosaggi sarebbe stato efficace nel migliorare alcuni esiti neonatali. I dati iniziali di follow-up a medio termine sui bambini esposti a metformina sembrano confortanti, ma sono necessari studi di follow-up a lungo termine per valutare qualsiasi beneficio o impatto non riconosciuto dell'esposizione intrauterina a metformina (Tab. 1).

Tabella 1 ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne in sovrappeso/obese trattate con metformina durante la gravidanza**

| | OUTCOME MATERNI | OUTCOME DELLA PROLE |
|-------------------|---|---|
| Obesità | Incremento di peso gestazionale (GWG) leggermente inferiore nelle donne molto obese (BMI >35 kg/m ²). | Nessun apparente effetto a medio termine. |
| Sovrappeso | Incremento di peso gestazionale settimanale medio inferiore. | Nel follow-up a medio termine nessuna evidenza di effetti benefici. |

METFORMINA NELLE DONNE CON SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

La sindrome dell'ovaio policistico è il disturbo ormonale più comune nelle donne in età fertile, presente nell'80% dei casi di infertilità anovulatoria. La gravidanza nelle donne con PCOS è associata a una maggiore incidenza di diabete gestazionale (40% - 50%) e macrosomia fetale correlata, disturbi ipertensivi della gravidanza (come la preeclampsia e ipertensione, 5%), nonché induzione del parto, taglio cesareo e parto prematuro (22-23). L'associazione tra PCOS e

complicanze materno fetali varia a seconda del fenotipo della sindrome, dell'etnia, della storia di disturbi metabolici e dello stile di vita delle donne. Nuove evidenze emerse negli ultimi 10 anni suggeriscono un potenziale beneficio del trattamento con metformina nelle gravidanze di donne con PCOS, probabilmente mediato dalle proprietà metaboliche, endocrine, vascolari e anti-infiammatorie che modulano i principali fattori coinvolti nell'aborto nel primo trimestre (24-29). L'endpoint composito di aborto tardivo (tra la settimana 13 e la settimana 22 e 6 giorni) e parto prematuro (tra la settimana 23 e la settimana 36 e 6 giorni) è stato indagato nello studio PregMet2, un trial multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, condotto in Norvegia, Svezia e Islanda, che ha coinvolto 487 donne con gravidanza singola e PCOS (244 nel gruppo metformina e 243 nel gruppo placebo) (30). Le donne hanno ricevuto metformina 2000 mg/die dal termine del primo trimestre fino al parto. Gli outcome secondari indagati erano l'incidenza di diabete gestazionale, preeclampsia, ipertensione gravidica e ricovero del neonato in terapia intensiva neonatale. L'endpoint composito (aborto tardivo e parto prematuro) è stato osservato nel 5% delle donne trattate con metformina e nel 10% delle donne nel gruppo placebo [odds ratio (OR) 0,50, IC del 95% 0,22-1,08; $p=0,08$]. Non sono state riscontrate differenze significative negli outcome secondari, inclusa l'incidenza di diabete gestazionale [60 (25%) delle donne nel gruppo metformina rispetto a 57 (24%) delle donne nel gruppo placebo; OR 1,09, IC del 95% 0,69-1,66; $p=0,75$]. Al fine di aumentare la potenza dello studio, gli autori hanno eseguito un'analisi post hoc sugli esiti della gravidanza, unendo i dati dello studio PregMet2 con due studi controllati randomizzati precedenti pubblicati da Venky nel 2004 e nel 2010. L'analisi ha incluso dati relativi a circa 800 donne mostrando un miglioramento significativo dell'outcome primario, che era la comparsa combinata di aborto tardivo e parto prematuro (OR 0,43, IC del 95% 0,23-0,79; $p=0,004$) (37, 40). Il miglioramento è stato più evidente nelle donne obese (BMI ≥ 30 kg/m²) e in quelle sottoposte a riproduzione assistita (ART). Va considerato che il principale elemento trainante di questi risultati positivi è stata la riduzione del parto prematuro (dall'8% al 4%; $p<0,05$) (19). Le osservazioni sono risultate omogenee per fenotipo, gravità e modalità di concepimento delle partecipanti, che presentavano un ampio spettro di PCOS. Tuttavia, la metformina non ha avuto effetto sull'incidenza di diabete gestazionale (OR 1,06, IC del 95% 0,68-1,64; $p=0,83$) né sulla necessità di trattamento insulinico (1,00, 0,35-2,93; $p=1,00$) (30). Il beneficio del trattamento con metformina nelle gravidanze con PCOS sul rischio di parto prematuro è stato confermato da una meta-analisi pubblicata nel 2021 che ha incluso sei studi randomizzati controllati con un totale di 1229 partecipanti (RR 0,45; IC del 95% 0,25-0,80; $p=0,007$); anche in questo caso l'effetto osservato sull'incidenza di GDM è stato neutro così come per aborto spontaneo o preeclampsia (31).

Tuttavia persiste la possibilità di un beneficio più ampio dell'utilizzo della metformina in queste donne come emerso da uno studio di coorte su larga scala pubblicato di recente sulla popolazione svedese, relativo a 1.016.805 nascite singole da 686.847 donne, che mostra come le donne con PCOS non trattate con metformina durante la gravidanza presentavano un rischio maggiore di preeclampsia (OR 1,09, IC del 95% 1,02-1,17), diabete gestazionale (OR 1,71, IC del 95% 1,53-1,91), taglio cesareo (OR 1,08, IC del 95% 1,04-1,12) e parto prematuro (OR 1,30, IC del 95% 1,23-1,38) (32).

Ad oggi l'unico parere di esperti pubblicato di recente sulla gestione clinica della gravidanza nelle donne con PCOS suggerisce di considerare la metformina come trattamento pre-gravidanza per i fattori di rischio cardiometabolici e per il controllo del peso (33). Le evidenze disponibili indicano la sicurezza ed un possibile beneficio del trattamento precoce con metformina nella gravidanza con PCOS, iniziato dal primo trimestre e continuato per tutta la durata della gravidanza (Tab. 2). Relativamente agli esiti neonatali, il trattamento con metformina nelle donne con PCOS in gravidanza non sembra influenzare il peso e la lunghezza alla nascita, l'indice ponderale, il punteggio di Apgar, il pH dell'arteria ombelicale, il peso della placenta, la morte intrauterina/neonatale e il ricovero in unità di terapia intensiva (30, 34-35). Le uniche differenze emerse riguardano la circonferenza della testa, che appare significativamente più grande nel gruppo di donne trattato rispetto al gruppo placebo (35,6 cm nel gruppo metformina rispetto a 35,2 cm nel gruppo placebo - differenza media 0,4, IC 95% 0,2-0,6; $p=0,0004$). La meta-analisi condotta da Cao e colleghi, basata su sei studi controllati randomizzati con un totale di 1.229 partecipanti, ha confermato che l'uso di metformina nelle gravidanze con PCOS era associata a una maggiore circonferenza cranica neonatale (MD 0,47; IC del 95% 0,20-0,74; $p=0,0006$) senza effetto significativo sulla lunghezza e sul peso alla nascita (31). Tuttavia, questo

dato potrebbe essere influenzato dal BMI pre-gravidico della madre, come evidenziato dal trial PregMet (30, 34-35). Il possibile beneficio del trattamento con metformina sugli outcome neonatali emerge dall'ampio studio di coorte svedese, dal quale risulta che i figli di donne con PCOS non trattate con metformina durante la gravidanza presentavano un basso peso alla nascita (OR 1,29, IC 95% 1,20-1,38), punteggi di Apgar bassi (OR 1,17, IC 95% 1,05-1,31) ed erano più frequentemente LGA (OR 1,11, IC 95% 1,03-1,20) rispetto ai bambini di madri trattate con metformina (32).

In riferimento agli esiti sulla prole, le analisi dei dati relativi ai figli delle donne trattate con metformina in corso di gravidanza mostrano una maggiore percentuale di sovrappeso/obesità all'età di 4-10 anni, [26 (32%)] rispetto al gruppo placebo [14 (18%)]; OR 2,17, IC del 95% 1,04-4,61; $p=0,038$ (36-37) come confermato da una recente meta-analisi e dallo studio di coorte svedese [32,38]. Nell'interpretazione di questa osservazione deve tuttavia essere considerato che il rischio di obesità nei figli è correlato al BMI pre-gravidico della madre. Non emerge, dalle evidenze raccolte, un aumento delle patologie cardiometaboliche in questi bambini (dosaggio di C-peptide e colesterolo).

Le evidenze descritte indicano un possibile beneficio della metformina sulle complicanze fetali e neonatali. Tuttavia, i neonati delle donne trattate con metformina durante la gravidanza potrebbero avere un peso corporeo elevato ed essere predisposti al sovrappeso/obesità, pertanto, in merito sono necessari ulteriori approfondimenti (Tab. 2).

Tabella 2 ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con PCOS trattate con metformina durante la gravidanza**

| | OUTCOME MATERNI | OUTCOME DELLA PROLE |
|--|---|---|
| Sindrome dell'ovaio policistico | Riduzione del parto pretermine. Nessun effetto significativo sui tassi di GDM. | Il sovrappeso o l'obesità (dai 4 ai 10 anni di età) sono più comuni nei neonati di donne con una storia di PCOS trattate con metformina durante la gravidanza. Nessun apparente aumento del rischio cardiovascolare. |

METFORMINA IN GRAVIDANZA OTTENUTA TRAMITE RIPRODUZIONE ASSISTITA (PMA)

La metformina è considerata un farmaco utile per migliorare la fertilità. Nonostante la Consensus ASRM/ESHRE ne abbia raccomandato l'uso solo nelle donne con ridotta tolleranza glucidica (39) la metformina viene comunemente utilizzata come co-trattamento per la stimolazione ovarica controllata (COH) nelle donne con PCOS sottoposte a fecondazione in vitro (IVF) (40). Nel 2006 Tang e collaboratori hanno esplorato l'effetto della metformina nelle donne con PCOS sottoposte a IVF mediante un ampio studio randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco. L'esito primario era un miglioramento del tasso complessivo di fertilizzazione (41). Un breve trattamento di 28 giorni durante il ciclo IVF non ha avuto alcun effetto sulla dose totale di rFSH richiesta, sul numero medio di ovociti recuperati per ciclo (metformina=17,2, placebo=16,2; $p=0,459$) e neanche sui tassi complessivi di fertilizzazione (metformina=52,9%, placebo=54,9%; $p=0,641$). Tuttavia, i tassi di gravidanza clinica oltre le 12 settimane di gestazione per ciclo (metformina=38,5%, placebo=16,3%; $p=0,023$) e di trasferimento embrionale (metformina=44,4%, placebo=19,1%; $p=0,022$) sono stati significativamente migliori nelle donne trattate con metformina, con una significativa diminuzione dell'incidenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) grave (metformina=3,8%, placebo=20,4%; $p=0,023$); dati che si confermavano anche dopo l'aggiustamento per BMI, dose totale di rFSH ed età (OR 0,15; IC del 95% 0,03, 0,76; $p=0,022$) (41). La metformina è stata anche valutata in combinazione con il clomifene citrato (CC) in uno studio multicentrico olandese su larga scala (42-43), che non ha evidenziato benefici sul tasso di ovulazione (64% vs. 72%), sui tassi di gravidanza in corso (40% vs. 46%) o sul numero degli aborti (12% vs. 11%) (43), come anche osservato da Legro e collaboratori nel 2007 (44).

Una recente revisione Cochrane ha incluso 13 studi controllati randomizzati per un totale di 1132 donne assegnate a ricevere metformina (n=570) o placebo/nessun trattamento (n=563) al fine di esplorare l'effetto del trattamento con metformina (1000 mg/die) prima e durante IVF o Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI) nelle donne con PCOS. Non è emerso un chiaro vantaggio del trattamento, rispetto al placebo/nessun trattamento, sul tasso dei nati vivi (RR 1,30, IC del 95% 0,94-1,79; p=0,12). È stato invece osservato un beneficio in termini di gravidanza clinica in associazione al protocollo lungo con agonisti di GnRH (RR 0,48, IC del 95% 0,29-0,79; p=0,004) e incidenza di OHSS (RR 0,40, IC del 95% 0,26-0,60; p<0,0001). I risultati sul tasso di aborto sono incerti (45).

Evidenze promettenti provengono da una recente revisione sistematica e meta-analisi di Unanyana e collaboratori che hanno confrontato il trattamento con metformina, inositolo, o metformina + inositolo con placebo o nessun trattamento nelle donne con PCOS sottoposte a tecnologie di riproduzione assistita (induzione dell'ovulazione/IVF/ICSI/IUI). Il tasso di gravidanza era significativamente più alto nel gruppo metformina rispetto al placebo (RR 1,30, IC del 95% 1,12-1,50; p=0,0004), mentre l'OHSS si è verificato più frequentemente nei controlli rispetto alle pazienti trattate con metformina (RR 0,34, IC del 95% 0,17-0,69; p=0,003); non è stata trovata alcuna differenza significativa sul tasso di nati vivi (RR 1,12, IC del 95% 0,93-1,36; p=0,24) (46).

La metformina potrebbe essere considerata un'opzione terapeutica per migliorare la fertilità e ridurre l'incidenza di OHSS nelle donne con PCOS che hanno ottenuto una gravidanza tramite riproduzione assistita (ART) (Tab. 3).

Tabella 3 ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con PCOS trattate con metformina che hanno ottenuto una gravidanza tramite riproduzione assistita**

| | OUTCOME MATERNI | OUTCOME DELLA PROLE |
|---|--|-----------------------|
| Gravidanza ottenuta tramite riproduzione assistita (PMA) | Fertilità migliorata in donne con PCOS resistenti al Clomifene Citrato. Minore tasso di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) nelle donne con PCOS. | Dati non disponibili. |

METFORMINA IN GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

Le linee guida internazionali del trattamento del GDM prevedono come gold standard la terapia con insulina quando dieta e attività fisica non siano sufficienti per raggiungere adeguati target metabolici. Le stesse linee guida prevedono però anche l'utilizzo della metformina anche se ad oggi vi sono ancora controversie circa il suo utilizzo. Alcuni studi randomizzati controllati hanno valutato l'effetto della terapia con metformina in gravidanza sugli outcome materni, sugli outcome neonatali e sulla prole a lungo termine. Lo studio randomizzato controllato MiG (Metformin in Gestational diabetes) ha valutato in modo prospettico 733 donne affette da GDM, il cui BMI medio all'arruolamento nello studio era 34,9±7,8 kg/m², di cui 363 trattate con metformina al dosaggio di minimo 500 mg/die e massimo di 2500 mg/die e 370 donne trattate con terapia insulinica (47). Per quanto riguarda gli outcome materni, nel 46% dei casi delle donne trattate con metformina è stato necessario aggiungere terapia insulinica per ottenere un adeguato controllo metabolico, ma in questi casi il fabbisogno insulinico è stato significativamente inferiore rispetto alle donne trattate con sola terapia insulinica. Nelle donne trattate con metformina, inoltre, vi è stato un incremento ponderale durante la gravidanza significativamente ridotto rispetto alle donne trattate con terapia insulinica. Alla luce di questi risultati, potremmo quindi valutare l'uso della metformina nelle donne affette da GDM con obesità al fine di ottenere un incremento ponderale adeguato in gravidanza e di ridurre l'eventuale fabbisogno insulinico (Tab. 4).

Le controversie maggiori circa l'uso della metformina nelle gravidanze complicate da GDM riguardano però i dati dei neonati e a lungo termine della prole esposta in utero a questo trattamento. Nello studio MiG sono stati valutati un outcome primario composito neonatale (ipoglicemia neonatale, distress respiratorio, iperbilirubinemia con necessi-

tà di fototerapia, trauma alla nascita, indice di Apgar a 5 minuti e nascita prima della 37^a settimana gestazionale) e le misure antropometriche alla nascita. Non sono state evidenziate differenze significative tra i neonati nati dalle madri trattate con metformina rispetto a quelli nati dalle madri trattate con insulina, eccetto che per una riduzione significativa di ipoglicemia neonatale grave nel gruppo trattato con metformina (47). Dopo i risultati dello studio MiG, numerosi trial hanno valutato l'effetto del trattamento con metformina in gravidanze complicate da GDM, in particolare ponendo l'attenzione sul peso alla nascita e sul rischio di nati grandi per epoca gestazionale (LGA) o piccoli per età gestazionale (SGA). Una recente metanalisi di 19 trial randomizzati controllati ha valutato un totale di 3.723 neonati nati da madri trattate con metformina vs. terapia insulinica in gravidanza, evidenziando un peso alla nascita ed un indice ponderale significativamente ridotti nel gruppo trattato con metformina (differenza media di peso alla nascita di -107,7 g, 95% CI 182,3 a 32,7, I²=83%, p=0,005; differenza media di indice ponderale di -0,13 kg/m³, 95% CI 0,26 a 0,00, I²=0%, p=0,04) (48) ed un rischio di macrosomia e di neonati LGA significativamente ridotto rispetto ai neonati nati dalle madri trattate con insulina (OR=0,59, 95% CI 0,46 a 0,77; p<0,001 e OR=0,78, 95% CI 0,62 a 0,99; p=0,04 rispettivamente). Più recentemente Brand e collaboratori hanno confermato come l'esposizione alla metformina durante la gestazione si associ ad un peso alla nascita significativamente ridotto rispetto al trattamento con insulina, ma anche ad un significativo aumento di neonati SGA (8). I dati ad oggi presenti in letteratura suggeriscono quindi come l'esposizione in utero alla metformina si associ ad un peso neonatale significativamente ridotto. Questo dato può essere interpretato come effetto positivo legato ad un migliore controllo glicemico, ma pone anche l'attenzione circa la possibilità di restrizione di crescita nei neonati esposti in utero alla metformina.

I maggiori dubbi sull'utilizzo di metformina in gravidanza complicata da GDM riguardano però soprattutto gli esiti a lungo termine della prole. I primi dati provengono dal follow-up a 2 anni dei neonati dello studio MiG. All'età di 2 anni i nati dalle madri trattate con metformina avevano la stessa massa grassa, ma una distribuzione del grasso differente rispetto ai bambini nati dalle madri trattate con insulina (49). Successivamente, nel 2018, sono stati pubblicati i risultati del follow-up dei neonati dello studio MiG all'età di 7-9 anni (MiG TOFU) in termini di misure antropometriche, massa grassa totale e distribuzione del grasso corporeo (50). I bambini sono stati divisi nel sottogruppo di Adelaide (Australia) valutato all'età di 7 anni e nel sottogruppo di Auckland (Nuova Zelanda) valutato all'età di 9 anni. Nel sottogruppo di Adelaide non sono state evidenziate differenze significative tra i bambini nati dalle madri trattate con metformina rispetto a quelli nati dalle madri trattate con insulina. Nel sottogruppo di Auckland, invece, i bambini esposti in utero alla metformina rispetto a quelli esposti all'insulina avevano un aumento significativo del grasso corporeo, soprattutto un incremento significativo del grasso addominale. A differenza del sottogruppo di Adelaide, le madri trattate con metformina avevano un BMI pre-gravidico significativamente maggiore, ma un incremento di peso significativamente ridotto rispetto alle madri trattate con insulina. Possibili spiegazioni per questi effetti a lungo termine dell'esposizione in utero alla metformina così differenti arrivano solo da dati su studi animali (51). I possibili mediatori di tali effetti sembrano infatti essere l'incremento ponderale durante la gravidanza, l'introito calorico in gravidanza ed il sesso del neonato. Un BMI maggiore e un aumento del grasso corporeo nella prole è favorito se durante la gravidanza si assiste ad una restrizione calorica e ad una riduzione dell'incremento ponderale materno, specie nei neonati di sesso femminile. Sicuramente servono maggiori dati di follow up per meglio valutare l'effetto a lungo termine della prole esposta alla metformina in utero (Tab. 4).

Tabella 4 ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con diabete gestazionale trattate con metformina**

| | OUTCOME MATERNI | OUTCOME DELLA PROLE |
|-----------------------------|---|--|
| Diabete gestazionale | Incremento ponderale in gravidanza inferiore. Riduzione del fabbisogno insulinico in gravidanza. | A breve termine: riduzione del peso neonatale. A lungo termine: incremento del BMI e del grasso corporeo, specie del grasso addominale, in caso di restrizione calorica materna e di riduzione dell'incremento ponderale materno in gravidanza. |

METFORMINA NELLA GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2

La crescente prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nelle donne in età fertile pone sempre maggiore attenzione sulla gestione dell'iperglicemia in gravidanza (52). Poiché il glucosio è teratogeno, un controllo ottimale dell'iperglicemia è imperativo fin dalla fase pre-concezionale e per tutta la gravidanza. Attualmente, c'è una controversia significativa sulla migliore strategia di intervento farmacologico nelle donne in gravidanza con diabete, e in particolare sull'uso della metformina. Vari sono gli elementi che alimentano questo dibattito: da una parte la necessità di limitare l'incremento di peso in gravidanza nelle donne con DMT2 che sono spesso in sovrappeso o obese, dall'altra le potenziali interferenze sull'accrescimento e il metabolismo fetale esercitate dalla metformina che è in grado di attraversare la placenta (53). Sebbene l'insulina resti il farmaco di prima scelta in gravidanza, il farmaco ipoglicemizzante più comunemente utilizzato per il DMT2 è la metformina e molte donne hanno una gravidanza non pianificata durante la terapia con metformina. Tuttavia, la metformina da sola non è in genere sufficiente a superare l'insulino-resistenza della gravidanza nel DMT2 e le donne spesso richiedono alte dosi di insulina, che risultano scomode, costose e associate ad un aumento di peso gestazionale.

Alcuni studi hanno esplorato l'efficacia e la sicurezza della metformina in gravidanza complicata da DMT2 come terapia alternativa o aggiuntiva all'insulina, documentando un uguale controllo glicemico nelle donne che assumevano metformina rispetto a quelle che assumevano insulina durante la gravidanza. La maggior parte di questi studi erano in aperto, condotti in paesi con un'assistenza sanitaria limitata e non erano progettati per valutare le differenze tra i trattamenti sugli esiti della gravidanza. Sono pertanto disponibili dati limitati sugli esiti di neonati da madre con DMT2 trattati con metformina durante la gravidanza.

Una meta-analisi di 16 studi randomizzati controllati che hanno confrontato metformina con insulina in gravidanza in donne con GDM o DMT2, ha concluso che la metformina riduce il rischio di ipertensione indotta dalla gravidanza (RR 0,56; IC 95% 0,37-0,85) e si associa ad un minor incremento ponderale in gravidanza (differenza media -2,07; IC 95% da -2,88 a -1,27) (54). Questa meta-analisi ha mostrato, inoltre, che la metformina, rispetto all'insulina, in un periodo di follow-up a breve termine, riduce il rischio di ipoglicemia neonatale (RR 0,63; 95% CI 0,45-0,87) e di bambini LGA (RR 0,80; 95% CI 0,64-0,99), mentre non aumenta il rischio di parto pretermine (RR 1,18; 95% CI 0,67-2,07), di bambini SGA (RR 1,20; 95% CI 0,67-2,14) e di mortalità perinatale (RR 0,82; 95% CI 0,17-3,92).

Più recentemente, lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo *Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy* (MiTy) ha esaminato gli effetti della metformina sugli esiti materni e neonatali in 502 donne in gravidanza con DMT2 e GDM provenienti da 29 centri in Canada e Australia (55). Le donne sono state trattate con insulina e assegnate in modo casuale all'aggiunta di metformina (1000 mg due volte al giorno) o placebo. Il trattamento è stato iniziato tra la 6^a e la 22^a settimana e continuato fino al termine della gravidanza. Rispetto alle donne nel gruppo placebo, le donne trattate con metformina hanno ottenuto un miglior controllo glicemico (HbA1c a 34 settimane di gestazione 5,9% vs. 6,1%; $p=0,015$), hanno richiesto meno insulina (1,1 unità/kg/giorno vs. 1,5 unità/kg/giorno; $p<0,0001$), hanno guadagnato meno peso (7,2 kg vs. 9,0 kg; $p<0,0001$) e meno frequentemente hanno avuto un eccessivo incremento ponderale, secondo le linee guida IOM. Inoltre, le donne trattate con metformina hanno avuto meno parti cesarei (125 [53%] su 234 nel gruppo metformina vs. 148 [63%] su 236 nel gruppo placebo; $p=0,031$; RR 0,85; 95% CI 0,73-0,99), mentre non sono state osservate differenze per i disturbi ipertensivi (23% vs. 23%; $p=0,93$; RR 0,99; 95% CI 0,72-1,35), complicanze del diabete o durata della degenza materna in ospedale. Nello studio MiTy l'esito primario composito di mortalità e morbilità neonatale (che comprendeva aborto, parto pretermine, danno alla nascita, distress respiratorio, ipoglicemia neonatale e ricovero in terapia intensiva per >1 giorno) era simile in presenza o meno di metformina in aggiunta all'insulina. Non c'erano differenze nell'età gestazionale alla nascita, nella distocia di spalla o nell'iperbilirubinemia e anche la durata della degenza neonatale era simile tra i gruppi. Tuttavia, i neonati esposti a metformina erano spesso più piccoli e più magri per l'età gestazionale, rispetto a quelli che non erano stati esposti a metformina: 30 (13%) neonati nel gruppo metformina e 15 (7%) nel gruppo placebo erano SGA (RR 1,96; IC 95% 1,10-3,64; $p=0,026$). Con un peso medio alla nascita 3156 ± 742 g vs. 3375 ± 742 g; $p=0,002$). In una analisi successiva dello studio MiTy, la presen-

za di una comorbidità materna (ipertensione cronica e/o nefropatia) (OR 3,05; 95% CI 1,58-5,81) e l'uso di metformina (OR 2,26; 95% CI 1,19-4,74) sono stati identificati come predittori indipendenti di SGA (56). Inoltre, è stato osservato un rischio assoluto molto più elevato di SGA nelle donne con comorbidità che ricevevano metformina rispetto alle donne senza comorbidità che ricevevano metformina (25,0% vs. 9,8%). Sulla base di questa osservazione gli autori concludono che, con l'obiettivo di ridurre i neonati SGA, è ragionevole essere cauti nell'uso di metformina nelle donne con DMT2 e ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza.

Recentemente, lo studio di follow-up MiTy Kids ha valutato fino a 2 anni di età i bambini nati da madri con DMT2 che hanno partecipato allo studio MiTy. L'outcome primario era la misura dell'adiposità, valutata come media del BMI Z score e somma media dello spessore delle pliche cutanee (tricipite, sottoscapolare, soprailiaco) (57). A 24 mesi di età, non si osservava alcuna differenza nel BMI Z score (0,84 vs. 0,91, differenza media 95% CI 0,07 [da -0,31 a 0,45]; $p=0,72$) e nello spessore delle pliche cutanee (23,0 vs. 23,8, differenza media 95% CI 0,8 [da -0,7 a 2,3]; $p=0,31$) nei neonati esposti a metformina rispetto al placebo. Quando sono state analizzate le traiettorie del BMI, i maschi del gruppo metformina hanno raggiunto un picco significativamente ($p=0,048$) più alto rispetto al gruppo placebo a 6 mesi che ha continuato ad essere più alto a 12 e 18 mesi, mentre a 24 mesi la traiettoria era simile. In un piccolo sottogruppo di bambini a 24 mesi la glicemia a digiuno era significativamente più alta nel gruppo esposto alla metformina rispetto al gruppo placebo (4,8 mmol/L vs. 4,1 mmol/L; $p=0,0090$), mentre gli altri parametri metabolici erano simili (Tab. 5).

Complessivamente, questi dati suggeriscono che le donne con DMT2 in gravidanza in trattamento con metformina e insulina richiedono meno insulina rispetto alle donne trattate solo con insulina. Ciò si traduce in un minor aumento di peso materno e in un ridotto rischio di ipoglicemia materna e neonatale (Tab. 5), senza rilevanti ripercussioni sul feto, fatta eccezione per un aumento del rischio di SGA in presenza di comorbidità materne, quali ipertensione e/o nefropatia.

Tabella 5 ◆ **Principali esiti materni e della prole nelle donne con diabete di tipo 2 trattate con metformina durante la gravidanza**

| | OUTCOME MATERNI | OUTCOME DELLA PROLE |
|--------------------------|--|--|
| Diabete di tipo 2 | Minor incremento ponderale in gravidanza. Riduzione del rischio di ipoglicemie materne. Migliore controllo metabolico durante le ultime fasi della gravidanza. | Riduzione del rischio di ipoglicemia neonatale. Riduzione di LGA e riduzione del grasso corporeo dei neonati. Aumento del rischio di SGA nelle donne con comorbidità come ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza. Simile grado di adiposità a 2 anni di età. |

METFORMINA E ALLATTAMENTO

L'allattamento al seno dovrebbe essere incoraggiato per tutte le donne soprattutto in caso di GDM o DMT2, data l'evidenza che l'allattamento al seno può essere utile nel ridurre il rischio di obesità e insulino-resistenza infantile. Per anni vi è stata una certa riluttanza all'uso della metformina durante il periodo dell'allattamento al seno a causa di alcune segnalazioni di presenza di metformina nel latte materno e della mancanza di dati sulla sicurezza. In pochi studi disponibili, su campioni di piccole dimensioni, la metformina è stata rilevata nel latte materno, ma l'esposizione infantile sembra minima, con livelli sierici molto bassi o non rilevabili nel bambino. Pertanto, la quantità di metformina nel latte materno è probabilmente clinicamente insignificante, tuttavia, è necessario un confronto chiaro con la donna prima di prescrivere la metformina in corso di allattamento.

INDICAZIONI PER L'USO DELLA METFORMINA IN GRAVIDANZA

Alla luce di quanto descritto al momento attuale non ci sono prove sufficienti a sostegno dell'uso della metformina nelle donne in gravidanza con obesità per migliorarne gli esiti materni e della prole. La metformina potrebbe essere presa in considerazione nelle donne molto obese (BMI >35 kg/m²) per ridurre l'aumento di peso durante la gestazione. Sono necessari RCT di grandi dimensioni per valutare il dosaggio ottimale nella popolazione obesa e che includano anche la popolazione in sovrappeso. Inoltre, si dovrebbero disegnare studi per l'uso della metformina in fase pre-concezionale. Infine, è necessario un follow-up a lungo termine della prole. Pertanto la sua prescrizione in questa popolazione dovrebbe essere cauta e personalizzata. La metformina potrebbe essere presa in considerazione soprattutto nelle donne con PCOS obese, per ridurre il rischio di parto pretermine. La metformina potrebbe essere utilizzata nelle donne con PCOS resistenti al clomifene citrato e sottoposte a riproduzione assistita per migliorarne la fertilità. L'uso della metformina potrebbe essere una valida opzione terapeutica in donne con GDM molto obese in quanto può ridurre la dose di insulina e l'incremento del peso. In caso di obesità grave, il rischio di restrizione calorica per il feto è basso e quindi si riduce il rischio di effetti metabolici sfavorevoli a lungo termine nella prole. Nelle donne con DMT2 la metformina potrebbe aiutare a migliorare il controllo metabolico durante le ultime fasi della gravidanza, contrastando gli effetti clinici dell'aumento dell'insulino-resistenza, con minore incremento del peso e senza il rischio di ipoglicemia. Occorre prestare particolare cautela nell'uso della metformina in donne con DMT2 e ipertensione cronica o nefropatia in gravidanza per l'aumentato rischio di neonati SGA.

Bisogna, infine, considerare che la metformina è associata a carenza materna di vitamina B12 e ad attività antifolati. Lo squilibrio tra folati e vitamina B12 indotto dalla metformina può portare a instabilità genomica e ad un'espressione genica aberrante, che potrebbe potenzialmente influenzare la programmazione fetale [4]. Nelle donne trattate con metformina in gravidanza potrebbe quindi essere opportuno prendere in considerazione uno screening per la carenza di vitamina B12. Inoltre, in chi utilizza metformina da lungo tempo, come nel caso di donne con DMT2 o in tutte le condizioni di carenza, potrebbe essere indicata una supplementazione per ottenere un effetto protettivo sul feto. La supplementazione di vitamina B12 e acido folico può quindi essere un approccio profilattico efficace per ridurre gli effetti avversi della metformina sulla prole. Anche se sono necessari ulteriori studi per chiarire il dosaggio appropriato.

In conclusione, nelle condizioni che influenzano la fertilità, come la PCOS, l'uso della metformina nel periodo pre-concezionale o all'inizio della gravidanza può ridurre il parto pretermine. In caso di riproduzione assistita, la metformina può essere utile per migliorare la fertilità e ridurre il rischio di OHSS. Nelle donne obese l'uso di metformina in gravidanza è associato a un minore incremento del peso, cosa che non si verifica nelle donne in sovrappeso. Nella gravidanza complicata da diabete (GDM o DMT2) la metformina migliora il controllo glicemico materno e può ridurre la dose di insulina. La metformina non sembra influenzare gli esiti neonatali dei bambini nati da donne molto obese o con PCOS o in donne sottoposte a riproduzione assistita, il suo uso in donne con GDM o DMT2 invece è associato a un peso inferiore alla nascita. Tuttavia, bambini nati da donne con GDM trattate con metformina durante la gravidanza mostrano una maggiore tendenza al sovrappeso-obesità più avanti nella vita.

La figura 1 riporta i principali risultati sull'uso della metformina in gravidanza sulla base dell'ampia letteratura specialistica, con le indicazioni specifiche per le donne nelle diverse condizioni cliniche. Tuttavia, sono necessarie ulteriori studi sugli effetti a lungo termine nella prole esposta in utero alla metformina.

Figura 1 ♦ **Indicazioni specifiche sull'uso della metformina in gravidanza nelle diverse condizioni cliniche**

Nelle donne con **PCOS e OBES** (BMI>30 Kg/m²) l'uso di metformina prima del concepimento o all'inizio della gravidanza può ridurre il rischio di parto pretermine.

Nelle donne con **PCOS** che ricorrono a **PMA**, la metformina è utile per migliorare la fertilità e ridurre il rischio di OHSS.

Nelle donne **MOLTO OBES** (BMI>35 Kg/m²) l'uso di metformina in gravidanza è associato a un GWG inferiore, ciò non si verifica nelle donne in sovrappeso.

Nelle donne **GDM OBES** (BMI>30 Kg/m²) la metformina potrebbe essere una valida opzione terapeutica per ridurre il GWG.
Nelle donne **GDM MOLTO OBES** (BMI>35 Kg/m²) (IN ADD ON A TERAPIA INSULINICA), può ridurre il fabbisogno insulinico e GWG.

Nelle donne con **DMT2 OBES** (BMI>30 Kg/m²) la metformina (IN ADD ON A TERAPIA INSULINICA) potrebbe essere presa in considerazione per ridurre la dose di insulina e il GWG o nelle donne incapaci di gestire la terapia insulinica.

La metformina in gravide **OBES** O **CON PCOS**: non sembra influenzare gli esiti neonatali.

La metformina in donne con **GDM**: i bambini (9 anni) mostrano una tendenza al sovrappeso-obesità.

La metformina in gravidanza di donne con **DMT2**: dati rassicuranti nei bambini fino a 2 anni.

Nelle donne con **DMT2** in terapia con metformina prima del concepimento: indicazione a sospendere e passare a terapia insulinica, salvo in caso di concomitante Obesità e PCOS (discutere e valutare i singoli casi).

Nelle donne gravide con **DMT2** in terapia con metformina interrompere il farmaco al riscontro di qualsiasi evidenza di SGA, soprattutto in presenza di comorbidità come ipertensione o nefropatia.

BMI, indice di massa corporea; GWG, incremento ponderale in gravidanza; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; PMA, procreazione medicalmente assistita; OHSS, sindrome da iperstimolazione ovarica; GDM, diabete gestazionale; DMT2, diabete mellito di tipo 2; SGA, piccoli per età gestazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Ther Drug Monit* 28: 67-72, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000184161.52573.0e>.
2. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD V, et al. Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* 38: 833-840, 2010. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.031245>.
3. Lee H, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 30: 23-30, 2014. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2451>.
4. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B12 and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci* 22: 5759, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22115759>.
5. Ahmadimoghaddam D, Zemankova L, Nachtigal P, Dolezelova E, Neumanova Z, Cervený L, et al. Organic Cation Transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) Transporter in the Placenta and Fetal Tissues: Expression Profile and Fetus Protective Role at Different Stages of Gestation. *Biol Reprod* 88, 2013. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105064>.
6. AIFA. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/12/14/291/sg/pdf> n.d.
7. AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, «Glucophage». <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/18/244/sg/pdf> 2022.

8. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10:e002363, 2022. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363>.
9. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 45: S232-43, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-S015>.
10. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol* 60: 1421-1437, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5>.
11. Given JE, Loane M, Garne E, Addor M-C, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* k2477, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2477>.
12. Poston L, Harthoorn LF, van der Beek EM. Obesity in Pregnancy: Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res* 69: 175-180, 2011. <https://doi.org/10.1203/PDR.obo13e3182055ede>.
13. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 778-786, 2015. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3).
14. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. National Academies Press 2009. <https://doi.org/10.17226/12584>.
15. Yang L, Lacey L, Whyte S, Quenby S, Denison FC, Dhaun N, et al. Metformin in obese pregnancy has no adverse effects on cardiovascular risk in early childhood. *J Dev Orig Health Dis* 13: 390-394, 2022. <https://doi.org/10.1017/S2040174421000301>.
16. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 374: 434-443, 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509819>.
17. Panagiotopoulou O, Syngelaki A, Georgiopoulos G, Simpson J, Akolekar R, Shehata H, et al. Cardiometabolic Follow Up of the Offspring From the Metformin in Obese Non-Diabetic Pregnant (MOP) Women Trial. *SSRN Electronic Journal* 2019. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3387525>.
18. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010564.pub2>.
19. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 15-24, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30310-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30310-3).
20. Deussen AR, Louise J, Dodd JM. Childhood follow-up of the GRoW randomized trial: Metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women with overweight or obesity. *Pediatr Obes* 18, 2023. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12974>.
21. Newman C, Dunne FP. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabetic Medicine* 39, 2022. <https://doi.org/10.1111/dme.14700>.
22. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12: 673-683, 2006. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>.
23. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 343: d6309-d6309, 2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6309>.
24. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab* 20: 953-966, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.
25. Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. A reappraisal on metformin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 92: 324-332, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.12.023>.

26. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 119: 652-665, 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>.
27. da Trindade MT, Kogawa AC, Salgado HRN. Metformin: A Review of Characteristics, Properties, Analytical Methods and Impact in the Green Chemistry. *Crit Rev Anal Chem* 48: 66-72, 2018. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1374165>.
28. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 122: 253-270, 2012. <https://doi.org/10.1042/CS20110386>.
29. Wang J, Zhu L, Hu K, Tang Y, Zeng X, Liu J, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine* 96: e8183, 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008183>.
30. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 256-266, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30002-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30002-6).
31. Cao Q, Hu Y, Fu J, Huang X, Wu L, Zhang J, et al. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 47: 4148-4157, 2021. <https://doi.org/10.1111/jog.15044>.
32. Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 20: 30, 2022. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00905-6>.
33. Khomami MB, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 97: 227-236, 2022. <https://doi.org/10.1111/cen.14723>.
34. Vanky E. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Human Reproduction* 19: 1734-1740, 2004. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh347>.
35. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E448-55, 2010. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0853>.
36. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 1612-1621, 2018. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>.
37. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 3: 166-174, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30385-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30385-7).
38. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 299: 1295-1303, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05124-w>.
39. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 89: 505-522, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.041>.
40. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, Orio F, Russo T, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 96: 1384-1390.e4, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.020>.
41. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Human Reproduction* 21: 1416-1425, 2006. <https://doi.org/10.1093/humrep/delo25>.
42. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 22: 687-708, 2016. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmwo25>.

43. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 332: 1485, 2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.38867.631551.55>.
44. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 356: 551-566, 2007. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao63971>.
45. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CDoo6105.pub4>.
46. Unanyan A, Pivazyan L, Krylova E, Eskin A, Zakaryan A, Sarkisova A, et al. Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS undergoing assisted reproduction: systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* 1-12, 2022. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2136160>.
47. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 358: 2003-2015, 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao707193>.
48. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16: e1002848, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>.
49. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care* 34: 2279-2284, 2011. <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>.
50. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 6: e000456, 2018. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>.
51. Salomäki-Myftari H, Vähätalo LH, Ailanen L, Pietilä S, Laiho A, Hänninen A, et al. Neuropeptide Y Overexpressing Female and Male Mice Show Divergent Metabolic but Not Gut Microbial Responses to Prenatal Metformin Exposure. *PLoS One* 11: e0163805, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163805>.
52. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *The Lancet* 359: 1690-1692, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08599-9).
53. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 136: 29-33, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.01.013>.
54. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 34: 27-36, 2017. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
55. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 834-844, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30310-7).
56. Feig DS, Zinman B, Asztalos E, Donovan LE, Shah PS, Sanchez JJ, et al. Determinants of Small for Gestational Age in Women With Type 2 Diabetes in Pregnancy: Who Should Receive Metformin? *Diabetes Care* 45: 1532-1539, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-0013>.
57. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, Asztalos E, Zinman B, Simmons D, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11: 191-202, 2023. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00004-9).